

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Georges-Jean GUILLEMIN

Né à Paris le 24 Février 1909

Interne des Hôpitaux de Paris

L'influence du thymus
sur le
le métabolisme phospho-calcique
dans les états sclérodermiques

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Georges-Jean GUILLEMIN

Né à Paris le 24 Février 1909

Interne des Hôpitaux de Paris

L'influence du thymus
sur le
le métabolisme phospho-calcique
dans les états sclérodermiques

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

Librairie Louis ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BEZANÇON (J.). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER . Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE
 (Roger) Urologie.
 DELARUE ... Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.). Physique.
 DESOILLE ... Médecine légale.
 DIGONNET .. Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BREN-
 TANO..... Pathologie chirurgicale
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-
 VILLARS ... Anatomie pathologique.
 N... Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LÉVY.. Pharmacologie.
 MARCHAL ... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET .. Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAIL-
 LIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER .. Obstétrique.
 NEVEU-
 LEMAIRE .. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
BRULÉ.		BROCC.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
LIAN.		MOURE.	
MOREAU		QUÉNU.	
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	} Clinique obstétricale.		
METZGER.			
PORTES.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
N... ..	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

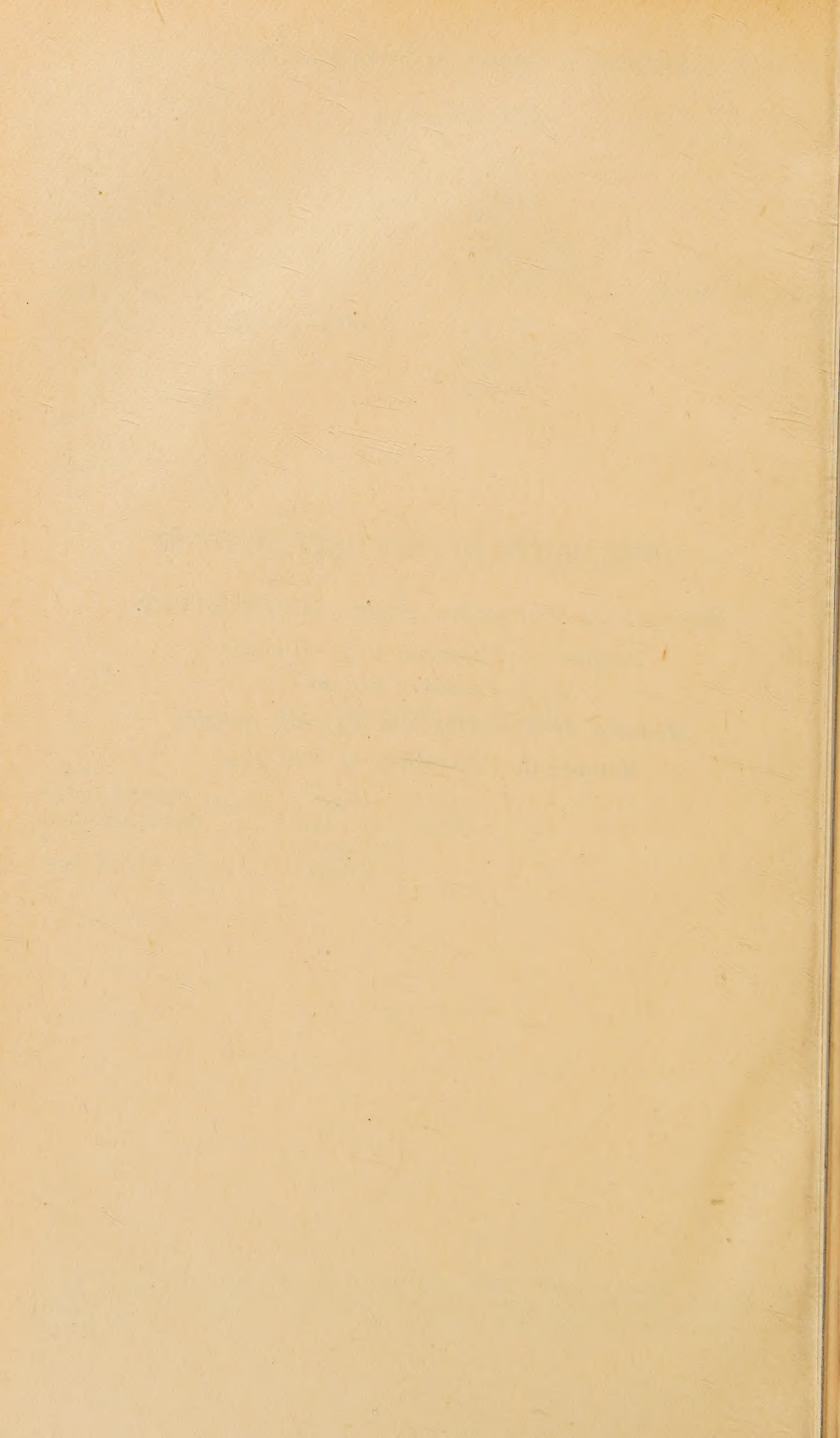
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique

de la Première Enfance

Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés

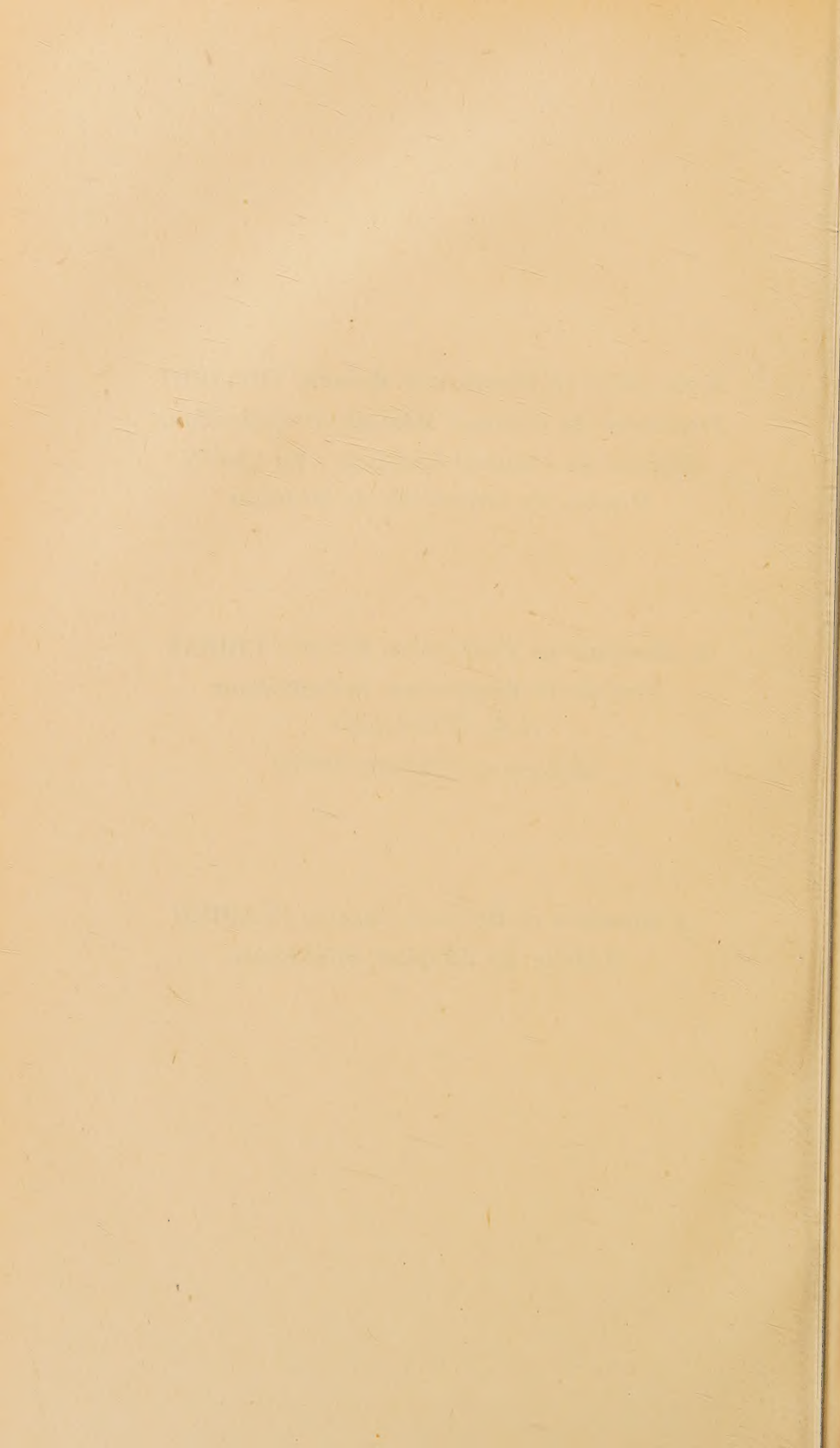
Membre de l'Académie de Médecine



A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET
Professeur de Clinique Médicale Propédeutique
Médecin de l'Hôpital Broussais - La Charité
Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE CHIRAY
Professeur d'Hydrologie thérapeutique
et de Climatologie
Médecin de l'Hôpital Bichat

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES FLANDIN
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis



A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES DECOURT
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARC CHEVALLEY
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAILLARD
Médecin de l'Hospice de Bicêtre



A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR EDOUARD PICHON
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL LELONG
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. JUSTIN-BESANÇON
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. SOULIE
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux



A MONSIEUR LE DOCTEUR R. CACHERA
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. ESCALIER
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN GOSSET
Chirurgien des Hôpitaux

A MM. LES DOCTEURS FERRAND (*in memoriam*)
RICHON, POUMEAU-DELILLE, JOSEPH
Médecins Assistants des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES HUC
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph

MEIS et AMICIS



INTRODUCTION

En 1929, les modifications de la calcémie notées par PAUTRIER et ZORN chez de nombreux malades atteints de sclérodermie attirèrent l'attention sur un rôle possible des parathyroïdes dans la genèse des états sclérodermiques, étant donné la place considérable occupée par les parathyroïdes dans la régulation du métabolisme du calcium. La valeur des hypothèses fondées sur l'influence de ces glandes se trouva considérablement renforcée par les résultats favorables qu'obtint LERICHE à la suite d'interventions portant sur les parathyroïdes, et surtout après la série des travaux expérimentaux sur l'hyperparathyroïdisme effectués par LERICHE et ses collaborateurs. Par la suite, il se confirma que dans la plupart des états sclérodermiques on constatait une légère élévation du taux de la calcémie, la phosphatémie étant parallèlement un peu augmentée, ou restant sans changement.

Plusieurs auteurs, vers la même époque, étudiant l'action des extraits thymiques sur les constituants chimiques du sang, notèrent des modifications du

calcium et du phosphore sanguin dans le sens d'une diminution des taux de l'un et de l'autre. Cliniquement, l'extrait de thymus avait été employé incidemment dans la thérapeutique de la sclérodermie par quelques auteurs ; certains avaient obtenu des résultats satisfaisants. (ODINET, thèse 1934.)

Il ne s'agissait évidemment que d'observations en nombre très restreint ; d'autre part, l'évolution souvent imprévisible des états sclérodermiques, ainsi que les résultats favorables parfois enregistrés après les thérapeutiques les plus diverses dans la sclérodermie ne permettaient aucunement de conclure quant à la valeur de l'extrait thymique dans le traitement de cette affection. Cependant, on pouvait penser que si le thymus avait une action sur le métabolisme du calcium, on risquait d'influencer indirectement l'état sclérodermique en administrant un extrait thymique. C'est pourquoi nous avons tenté cette thérapeutique, en contrôlant l'évolution de la calcémie, de la calciurie et de la phosphatémie, chez plusieurs malades atteints de formes diverses de sclérodermie.

Si nous n'avons obtenu aucun résultat quant à l'évolution clinique de l'affection, nous avons cependant constaté, dans plusieurs cas, l'action hypocalcémiante et hypophosphorémiante de l'extrait thymique administré en injection, à doses importantes, action qui n'avait pas été jusqu'alors observée au cours d'états pathologiques dans lesquels le métabolisme phospho-calcique est troublé.

Les six observations de malades sclérodermiques rapportées plus loin ont été suivies dans les services de nos maîtres, le professeur Maurice VILLARET, le docteur Charles FLANDIN, le docteur Jacques DECOURT, les professeurs agrégés JUSTIN-BESANÇON et CACHERA, que nous remercions pour l'aide et les conseils qu'ils ont bien voulu nous donner.

Les dosages humoraux rapportés ici ont été effectués, soit aux laboratoires MILLET et GUILLAUMIN, soit au Laboratoire de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais.

Enfin, nous exprimons nos remerciements à la direction des Laboratoires de l'Endopancrine, qui a mis à notre disposition toute la quantité d'Endothy-musine qui nous était nécessaire.



CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

I. - C'est en 1929, à la réunion dermatologique de Strasbourg, consacrée à l'étude de la sclérodermie et des atrophies cutanées, que les troubles du métabolisme du calcium dans les états sclérodermiques ont été mis en évidence par PAUTRIER et ZORN. Depuis cette époque, tous les auteurs qui ont étudié la sclérodermie ont recherché et trouvé, dans une majorité de cas, des modifications légères, presque toujours dans le sens de l'hypercalcémie, du métabolisme du calcium. Parallèlement, ils ont noté, moins fréquemment cependant, une hyperphosphorémie modérée.

II. - Le rôle du thymus dans le métabolisme minéral est actuellement loin d'être établi et délimité. Il semble résulter cependant, d'une série de travaux expérimentaux, que cette glande a une influence dont le mécanisme n'est pas connu sur le métabolisme du calcium, du phosphore et du potassium.

NIETSCHKE, le premier, en 1919, a constaté une baisse du phosphore et surtout du calcium chez le lapin ayant subi des injections perthymiques.

Ses travaux ont été repris sur des animaux différents par LENART, puis par NITZESCU et BENETATO (1932), PARHON et WERNER (1936) qui ont obtenu des résultats concordants.

Cependant, alors que d'autres auteurs (MACCIOTTA, LENART) ont contrôlé ces expériences par l'extirpation du thymus qui entraînait des modifications inverses, ORNSTEIN et LUCINESCU (1938) ont eu, en employant cette méthode d'étude, des résultats qui ne permettaient ni d'infirmer ni de confirmer l'hypothèse du rôle joué par le thymus dans le métabolisme phospho-calcique.

III. - Il semble que, le premier, ODINET (1934) ait recherché des modifications de ce métabolisme chez des sujets normaux, au cours de travaux sur l'action des extraits thymiques, effectués dans le service du professeur LEREBoullet.

IV. - L'administration d'extrait thymique avait été tentée chez quelques malades atteints de sclérodémie, principalement par HALLE et ODINET. Ce sont des malades présentant différentes formes de ces états sclérodermiques chez lesquels nous avons étudié les modifications du métabolisme phospho-calcique sous l'influence de l'extrait thymique.

CHAPITRE II

LE METABOLISME DU CALCIUM DANS LA SCLERODERMIE ET L'ACTION DU THYMUS

I. - LE METABOLISME DU CALCIUM DANS LES ETATS SCLERODERMIQUES

On a constaté dans de nombreux cas de sclérodémie une élévation légère du taux du calcium sanguin et de l'élimination calcique urinaire. Ces modifications ont amené à penser qu'il existe dans cette affection un trouble plus ou moins marqué du métabolisme du calcium. La part prépondérante jouée par les parathyroïdes dans la régulation de ce métabolisme a conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse qu'un hyperfonctionnement parathyroïdien pouvait avoir un rôle capital, dans la pathogénie des états sclérodermiques. Le résultat souvent favorable d'interventions portant sur les parathyroïdes et visant à diminuer leur activité a renforcé cette hypothèse, qu'ont encore appuyée les recherches poursuivies par LERICHE et son école sur l'hy-

perparathyroïdisme expérimental. LERICHE a conclu à une hyperactivité parathyroïdienne, libérant le calcium du squelette. Le calcium mis en circulation dans le sang peut se déposer dans les tissus, troublant le métabolisme du tissu conjonctif, et pouvant secondairement entraîner un dysfonctionnement des autres endocrines.

L'importance de la place donnée aux parathyroïdes a été très discutée. Les arguments expérimentaux (reproduction d'un état sclérodermique chez le jeune rat par injection d'extrait parathyroïdien) ont semblé peu convaincants à certains qui ont insisté sur les différences séparant l'état d'induration ainsi obtenu de la sclérodermie humaine. L'inconstance et la variabilité des résultats thérapeutiques ont été soulignés par d'autres auteurs.

Enfin, les troubles du métabolisme du calcium n'ont pas non plus paru devoir être rattachés à coup sûr à un état d'hyperfonctionnement parathyroïdien.

En particulier, RIVOIRE a mis en évidence les différences sensibles qui séparent les troubles du métabolisme du calcium pouvant exister dans la sclérodermie de ceux que l'on observe au cours de l'hyperparathyroïdie : quand une hypercalcémie nette est constatée, on note également presque toujours une élévation parallèle du taux du phosphore sanguin, au lieu de la diminution trouvée dans les états hyperparathyroïdiens.

On a insisté également sur l'inconstance de l'hypercalcémie ; l'élévation du taux du calcium sanguin,

si elle est fréquente, est en effet très loin d'être constante au cours des états sclérodermiques, pas plus que l'élévation, quand elle existe, n'est proportionnelle à l'intensité et à la diffusion de l'affection ; on peut voir, au cours de sclérodermies généralisées très intenses, une calcémie normale ou même abaissée, alors que dans des états sclérodermiques limités, on trouve des taux de calcium sanguin bien au-dessus du chiffre normal. Des mécanismes régulateurs et compensateurs ont alors été invoqués pour expliquer ces faits.

Au total, il n'en reste pas moins que, s'ils ne peuvent pas être rattachés à coup sûr à un état d'hyperparathyroïdisme, les parathyroïdes ne constituant pas le seul élément régulateur du métabolisme du calcium, des troubles de ce métabolisme existent dans nombre de sclérodermies. Leur origine fait encore partie du problème très obscur que constitue la nature des états sclérodermiques, états dans lesquels la sclérodermie semble exprimer non seulement une affection des téguments, mais un trouble beaucoup plus général, atteignant les os et les articulations, les muscles, les viscères et les glandes endocrines, et dont l'origine reste jusqu'ici ignorée.

II. - L'ACTION DU THYMUS

Bien qu'aucune hormone thymique n'ait jusqu'ici été isolée, on est d'accord actuellement pour considérer le thymus comme une glande endocrine. Des

arguments nombreux, mais de valeur inégale, constituent un ensemble suffisant pour ranger le thymus dans le cadre des glandes à sécrétion interne : avant tout, arguments basés sur l'étude des effets de la thymectomie (entraînant un retard de croissance avec réduction de la taille et du volume des différents os), arguments basés sur l'effet des injections d'extrait thymique (produisant une accélération de la croissance et un développement des organes génitaux), accessoirement arguments pathologiques. La part du thymus est en effet moins bien établie, soit dans le sens de l'insuffisance au cours des retards de croissance, des atrophies testiculaires, soit dans le sens de l'hyperfonctionnement en cas de myasthénie, syndrome dû probablement à un adénome du thymus. En outre, des arguments, mais encore plus discutables, peuvent être tirés de l'existence de corrélations entre le thymus et d'autres endocrines : ces corrélations, admises au moins en ce qui concerne les glandes génitales et le corps thyroïde, sont seulement suspectées avec l'hypophyse, les surrénales et surtout les parathyroïdes. Certains enfin ont voulu voir dans l'existence d'une origine embryologique commune au thymus et aux parathyroïdes, aux dépens de la troisième poche branchiale, un argument en faveur de la nature endocrine du thymus.

L'action du thymus paraît donc due à une substance hormonale diffusible, non précipitable par l'alcool, existant dans l'extrait thymique, pouvant accélérer la croissance somatique, génitale, et le dévelop-

pement psychique. Les corpuscules de Hassal, formations épithéliales de la zone médullaire, en rapports intimes avec les vaisseaux, seraient pour de nombreux auteurs le siège de la sécrétion interne du thymus (Van ECCKE, MENSI et BELL, RIVOIRE). Cette opinion est repoussée par DUSTIN qui se base sur la multiplication et le développement des corpuscules de Hassal au moment de son involution. Mais ODINET émet l'hypothèse d'une augmentation relative, due seulement à la disparition des autres éléments cellulaires ; d'autre part, on constate la présence de très nombreux corpuscules de Hassal dans des thymus de fœtus ou d'animaux sacrifiés dès la naissance, ce qui paraît prouver que le nombre de ces formations n'est pas seulement en rapport avec l'involution du thymus (ODINET). La constatation de la persistance des corpuscules de Hassal autorise en tous cas à penser que la sécrétion endocrine de l'organe persiste indéfiniment seulement atténuée (RIVOIRE). RIVOIRE remarque en outre que les vestiges thymiques sont susceptibles de réviviscence, après une castration ou au cours de certaines affections endocriniennes, telles que l'acromégalie, les maladies de Basedow ou d'Addison. Il en tire la conclusion que le thymus, comme le reste du système endocrinien, est soumis à l'action stimulante ou freinante des autres endocrines, en particulier de l'hypophyse.

FAITS EXPÉRIMENTAUX

Si certaines fonctions du thymus (action sur la croissance, sur le développement génital) sont donc, à l'heure actuelle, bien établies, d'autres jusqu'ici sont restées encore discutées. Parmi celles-ci, la question d'une action possible du thymus sur le métabolisme minéral, et spécialement sur le métabolisme du calcium et du phosphore, a été soulevée pendant ces dernières années.

Le thymus exerce une action incontestable sur l'ostéogénèse. Son ablation provoque des troubles du développement squelettique : les os deviennent mous et cassants, les fractures provoquées consolident très difficilement, l'élimination calcique est augmentée considérablement ; l'injection d'extraits thymiques entraîne par contre une fixation de calcium sur le squelette, et de ce fait, favorise la formation des cals de fracture. GLAESSNER et HAAS (1918), puis GOMEZ (1931) étudièrent la durée de la consolidation après fracture provoquée, selon que des extraits de thymus étaient injectés ou non. Les résultats furent nets, montrant l'efficacité des extraits thymiques.

SCHULTZE a constaté que la teneur en calcium des os des animaux éthyms étaient inférieure à celle des animaux normaux. Ugo SOLI a été plus loin, en expliquant qu'il y avait chez les animaux thymectomisés, diminution de l'absorption du calcium alimentaire et exagération de l'élimination calcique. Cet auteur observa chez des poules thymectomisées la

ponte d'œufs dépourvus de coque calcaire et conclut à une diminution du pouvoir fixateur du calcium dans les tissus.

Des travaux expérimentaux ont eu pour but d'étudier les modifications du métabolisme du calcium et du phosphore sous l'influence de l'injection d'extraits thymiques. NIETSCHKE, le premier, en 1929, avait fait ainsi baisser le phosphore minéral et surtout le calcium du sang chez le lapin. NITZESCU et BENETATO (1932) ont observé chez le lapin une diminution nette du calcium et du phosphore sanguin :

Avant toute injection	{	Ca = 17 mmg. 2 %
	/	Ph = 6 mmg. 2 %
4 heures après injection	{	Ca = 14 mmg. %
de 8 cm ³ , 5 d'extrait	/	Ph = 4 mmg. %
4 heures après une nouvelle injection	{	Ca = 12 mmg. %
de 8 cm ³ , 5 d'extrait	/	Ph = 4 mmg. 1 %

Chez le chien, animal dont la calcémie varie dans des limites bien plus restreintes que chez le lapin (injection de 15 cm³ par kg.) :

Calcémie avant toute injection	12 mmg. 9 %
4 heures après l'injection	12 mmg. %
8 heures —	11 mmg. 5 %
12 heures —	11 mmg. 1 %

Les mêmes auteurs ont observé, chez des animaux ayant subi l'ablation de 3 parathyroïdes sur 4, un abaissement de la calcémie beaucoup plus marqué. Un de ces animaux a fait une crise de tétanie mortelle. Ces auteurs concluent à une action antagoniste du thymus et des parathyroïdes.

Dans ces expériences, les auteurs n'ont pas donné de précisions quant à la préparation et au titrage de l'extrait thymique employé, pas plus qu'à la méthode choisie pour doser le calcium sanguin. LENART a constaté également chez les mêmes animaux une chute de la calcémie après l'injection d'extrait de ce thymus.

PARHON et WERNER, en 1936, ont tiré des conclusions analogues de leur expérimentation. Employant l'extrait thymique de Hanson, ils ont dosé le calcium et le phosphore sanguin immédiatement et une heure après injection, le chien étant pris comme animal d'expérience: ils ont constaté de façon constante une diminution des taux du calcium et du phosphore.

ROWNTREE employa chez le rat l'extrait thymique de Hanson, à la dose de 1 cm³ quotidiennement, sans interruption pendant des générations successives, jusqu'à la dixième génération. En même temps qu'il observait une croissance somatique de plus en plus rapide, une précocité génitale et psychique étonnantes, il constatait une accélération de la calcification osseuse et une augmentation nette dans le sang des taux du calcium et du phosphore. Ces résultats sont donc en contradiction avec ceux qui précèdent. Mais les expériences de ROWNTREE ont été faites dans des conditions bien différentes, dans le but d'étudier surtout le rôle du thymus sur le développement, et les dosages de calcium et de phosphore ont été pratiqués après que plusieurs générations eussent reçu de l'extrait thymique.

A l'inverse, après LENART, MACCIOTA, ORNSTEIN et LUCINÈSCU (1938) ont étudié l'effet de l'ablation du thymus sur la calcémie, chez de jeunes chiens de 2 à 3 mois. Les résultats n'ont pas été concluants. La calciurie des animaux survivants était en général peu modifiée, oscillant dans les limites de la normale. MARTINETTI a constaté chez le chien éthymé une baisse temporaire du phosphore sanguin : le phosphore minéral décroît aussitôt après l'opération jusqu'au second jour, où il atteint son chiffre le plus bas, pour remonter à son taux normal le cinquième jour. Le taux du phosphore sanguin ne baisse que vers le cinquième ou le sixième jour, descend à des chiffres plus faibles que le phosphore minéral et revient à la normale vers le dixième jour.

Tous les résultats de l'expérimentation n'ont donc pas été concordants. Cependant, il semble que les auteurs qui ont étudié l'action du thymus sur le métabolisme du calcium et du phosphore (NIETSCHKE, LENART, PARHON, NITZESCU et BENETATO) et ont conclu à une chute de la calcémie et de la phosphorémie sous l'influence de l'extrait thymique soient en forte majorité.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS (1)

OBSERVATION I

Mme C..., 51 ans, sans profession, est suivie au dispensaire Hillairet, à l'hôpital Saint-Louis (service du docteur Flandin), depuis décembre 1937, pour une sclérodermie en bandes dont le début remonte à novembre 1937.

Rien de notable dans les antécédents, si ce n'est, depuis l'enfance, une tendance très marquée aux engelures et aux crevasses des extrémités, pendant l'hiver.

(1) L'extrait de thymus employé dans ces observations est un extrait injectable délipoidé et désalbuminé (Endothymusine). Nous avons eu recours à la plus forte concentration réalisée (20 grammes de thymus frais par ampoule de 1 cc.), concentration couramment employée en thérapeutique infantile par notre maître, le professeur LEREBoullet. L'introduction en injections sous-cutanées est entièrement indolore, et la résorption très rapide. Les injections ont été pratiquées trois fois par semaine, à raison d'une ampoule à chaque injection, autant que possible sans interruption, et prolongées sans inconvénient pendant plusieurs mois.

Le début de l'affection a été très lentement progressif. La malade s'aperçut tout d'abord d'une plaque indurée siégeant au creux épigastrique, qui l'amena à consulter. A ce moment, on ne notait aucune autre altération. La malade, âgée de 49 ans, était au début de sa ménopause. Les règles, jusque-là normales s'espacèrent et des troubles assez intenses (bouffées de chaleur, sensation de faiblesse dans les membres inférieurs) étaient ressentis. Un traitement par l'extrait ovarien fut mis en œuvre et poursuivi pendant quelques mois, amenant une cédation des troubles subjectifs.

Cependant, l'évolution de la sclérodermie se poursuivait rapidement ; extension de la plaque épigastrique à la poitrine et aux hypocondres, et apparition des placards sclérodermiques sur les épaules, tandis que la face commençait d'être atteinte (vers juillet 1938). La malade fut alors perdue de vue jusqu'au mois de mai 1939.

Examen de la malade (mai 1939). — La malade présente à ce moment une sclérodermie à peu près généralisée : seuls les mains et les membres inférieurs à partir des genoux sont à peu près respectés. La sclérodermie prédomine nettement dans la moitié supérieure du corps.

A la face : la peau est lisse, tendue et luisante, les traits figés. Les oreilles paraissent desséchées et sont accolées contre les mastoïdes. Mais les lèvres sont sensiblement normales et l'ouverture de la bouche n'est que peu diminuée. La muqueuse buccale appa-

rait normale. Les dents sont en bon état. On note des télangiectasies nettement marquées sur les pommettes et l'aile du nez. Le cuir chevelu paraît normal. Au cou, la peau est très infiltrée, au niveau de la nuque surtout, où l'état sclérodermique intense gêne l'hyperextension.

Au tronc : la sclérodermie prédomine dans la région sternale, où la peau, collée sur le plan osseux, est lisse, luisante, impossible à plisser. Les seins, également très atteints, sont fortement diminués de volume, durs et adhérents au gril costal. Les modifications diminuent sur les épaules, où elles sont cependant encore intenses, et surtout dans le dos, où elles décroissent régulièrement de la nuque à la région lombaire.

Aux membres supérieurs, l'atteinte est sensiblement symétrique, mais bien moins marquée que sur le tronc. L'infiltration, nette encore aux bras, devient à peine sensible aux avant-bras, et les mains sont absolument normales.

L'abdomen, dans la région sous-ombilicale, montre un revêtement légèrement infiltré ; une induration modérée est sensible également au niveau de la région fessière. Une pigmentation, réticulée en avant, diffuse sur les flancs, n'est relevée que sur l'abdomen dans la région sous-ombilicale, ainsi que sur les flancs, alors que dans les autres régions, on note une pâleur cireuse d'autant plus marquée que la sclérodermie est plus intense.

Les membres inférieurs sont à peu près respectés. Sur la face antérieure des cuisses, on observe seulement un état sclérodermique léger, dont l'intensité est comparable à celle que l'on a constatée aux avant-bras.

Les jambes et les pieds sont absolument normaux. Il n'existe aucune modification des phanères.

Au total : il existe une sclérodermie prédominant très nettement à la moitié supérieure du corps, et n'atteignant pas les extrémités.

Des troubles légers de la déglutition étant notés, on pratique une exploration radiologique de l'œsophage qui ne montre aucun trouble du transit.

L'examen général reste entièrement négatif. La malade n'est plus réglée depuis un an, et reste sujette à des bouffées de chaleur qui ne l'incommodent que modérément. Elle signale également un certain état de nervosité.

Epreuves vaso-motrices. — Après injection d'histamine dans le derme de la région pré-sternale (la plus fortement infiltrée) : aucune modification.

Examen radiographique. — L'examen radiographique du squelette (crâne, thorax, membres supérieurs et inférieurs) ne montre pas de décalcification. La selle turcique est normale.

Examen humoral :

Hémoglobine : 90 %.

Hématies : 4.800.000

Leucocytes : 8.900

Poly. neutro. : 68

Poly. éosino. : 2

Lymphocytes : 25

Monocytes : 5

Urée sanguine : 0,24 p. 1.000

Acide urique plasmatique : 0,050 p. 1.000

Cholestérol : 1,78 p. 1.000

Glycémie : 1 gr. 10 p. 100

Réserve alcaline : 60 volumes

Calcium total du sérum : 0 gr. 109 p. 1.000

Calcium ionisé (Mc Lean) : 0 gr. 039 p. 1.000

Calcium ultra-filtrable : 0 gr. 050 p. 1.000

Phosphore minéral du sérum : 0 gr. 069 p. 1.000

Les réactions de Bordet-Wassermann, Hecht et Meinicke sont négatives dans le sang.

Urines : ni sucre ni albumine :

Ca p. 1.000 : 0,104 mmg.

Ca p. 24 h. : 0,083 mmg. (vol. 800 cm³)

Métabolisme basal : + 10 %.

En résumé, cette malade était atteinte d'une sclérodémie à peu près généralisée, dont le début avait coïncidé avec le début de la ménopause.

La malade est soumise à un traitement par l'extrait thymique (endothymusine) et reçoit en injections sous-cutanées le contenu d'une ampoule (dosée à 20 grammes de thymus frais) trois fois par semaine pendant un mois.

Après la fin de cette série de un mois, les dosages pratiqués montrent les modifications suivantes :

Sang : Calcium total : 0 gr. 105

Phosphore minéral : 0 gr. 054

Urines : Ca p. 1.000 : 0 gr. 095

Ca p. 24 h. : 0,114 (vol. urinaire : 1.200 cm³).

Les injections sont reprises dans les mêmes conditions, pendant un mois encore. On note alors les résultats suivants :

Sang : Calcium total : 0 gr. 095
Ca U. F. : 0 gr. 048
Ca ionisé : 0 gr. 030
Phosphore minéral : 0 gr. 049

Urines : Ca p. 1.000 : 0 gr. 104
Ca p. 24 h. (vol. urin. 1.050 cm³) : 0 gr. 109

Au total, après deux mois de traitement ininterrompu par l'extrait thymique, la calcémie est tombée d'un chiffre légèrement supérieur à la normale (0 gr. 109) à 0 gr. 095, limite inférieure des chiffres considérés comme normaux. Les fractions ultra-filtrable et ionisée du calcium sanguin, dosées seulement après le deuxième mois, avaient subi une modification dans le même sens, non cependant tout à fait parallèle, car ils restaient encore légèrement supérieurs aux chiffres normaux.

L'affection, qui semblait stabilisée depuis 6 mois environ, ne s'étant aucunement modifiée sous l'influence du traitement entrepris, celui-ci n'a pas été poursuivi.

OBSERVATION II

Mme Ch..., domestique, âgée de 35 ans, vient consulter le 2 décembre 1938, pour des troubles vasomoteurs des extrémités supérieures, avec accès douloureux paroxystiques, dont le début remonte à 7 ans.

Rien de remarquable dans les antécédents, en dehors de l'âge tardif d'établissement des règles (16 ans).

C'est à l'âge de 28 ans que la malade s'aperçut qu'elle devenait très sensible au froid. Ses mains, au contact de l'eau froide et pendant l'hiver, devenaient violacées et douloureuses. Bientôt apparurent les crises paroxystiques typiques d'un syndrome de Raynaud : sous l'influence du froid, les doigts devenaient entièrement blancs, en même temps qu'une vive douleur à caractère de brûlure était ressentie; les doigts étaient engourdis et insensibles au toucher; au bout de quelques minutes, une coloration violacée apparaissait, accompagnée d'une sensation de chaleur intense. A cette époque, la malade fit un séjour prolongé à l'hôpital Necker, dans le service du professeur VILLARET. Plusieurs séries d'injections d'acétylcholine furent effectuées sans succès. Les années suivantes, on pratiqua, à plusieurs reprises, une infiltration novocaïnique des deux stellaires : une amélioration très sensible s'ensuivit, durable pendant plusieurs mois. Puis les crises reparurent. Lorsqu'on examine la malade (décembre 1938, consultation du docteur DECOURT), elle n'a pas été traitée depuis deux ans. Les mains sont constamment violacées, les crises paroxystiques ont plutôt tendance à augmenter de fréquence et d'intensité. Depuis un an environ, un état sclérodermique a fait son apparition à la face et progresse lentement depuis.

A l'examen, on constate que les extrémités sont le siège d'une cyanose permanente qui remonte jusqu'au poignet ; les doigts et les mains sont violacés et froids. La peau surtout au niveau des dernières phalanges et du dos de la main, est fine, luisante, tendue et nettement infiltrée. Il existe donc un état scléro-dactylique, sans troubles trophiques des doigts ni des ongles. Les mouvements sont tous normaux, la sensibilité non modifiée.

Un état sclérodermique est observé à la face ; il prédomine sur le nez et autour de la bouche. La peau recouvrant le nez est tendue, luisante, impossible à plisser. Les rides joignant l'aile du nez avec les commissures latérales sont accentuées. La peau dans la région péribuccale est particulièrement tendue et indurée, mais les lèvres sont normales et il n'existe qu'une gêne minime de l'ouverture de la bouche.

Le processus sclérodermique atteint également le front, mais à un moindre degré : le plissement du front est cependant impossible ; latéralement, les modifications s'arrêtent dans la région temporale. La région sous-maxillaire est également légèrement atteinte, et les téguments du cou ne semblent pas indemnes, en avant du moins. Là s'arrêtent les modifications d'ordre sclérodermique, présentées par cette malade.

L'examen général met en évidence des troubles génitaux très importants. La malade, réglée tardivement, à l'âge de 16 ans, a toujours eu, depuis, une

dysménorrhée très marquée : règles peu abondantes, souvent suspendues pendant deux ou trois mois. Elle n'a jamais eu d'enfant, n'a pas fait de fausse-couche. Le reste de l'examen est négatif ; l'état général est bon. Cependant, la malade a un peu maigri depuis quelques mois.

Epreuves vaso-motrices. — L'indice oscillométrique, normal au bras et à l'avant-bras gauche, est par contre diminué assez nettement à droite.

A l'humérale droite, les oscillations sont perçues de 16 à 9 cm. de pression.

L'I. O. est à 3 et demi pour 12 cm. de pression. A la radiale : oscillations de 14 à 8. I. O. à 3 pour 10 cm. de pression.

Après injection de 0 gr. 20 d'acétylcholine, l'indice monte à l'humérale de 3 et demi à 8 pour 12 cm. ; à la radiale, de 3 à 6 pour 10 cm. Les oscillations sont perçues à l'humérale de 18 à 4, à la radiale de 18 à 4 également. Pas de changements sensibles à gauche. Les modifications persistent 40 minutes environ.

Epreuve du bain chaud : sur l'avant-bras droit : élévation et allongement de la courbe ; effet très comparable à celui entraîné par l'injection d'acétylcholine, mais moins persistant (20 minutes environ). Pas de modification nette à gauche. Les épreuves ont été pratiquées alors que la malade séjournait depuis une demi-heure environ dans une pièce chauffée à 18 degrés. Il y a lieu de remarquer que les modifications vaso-motrices à l'exploration ne paraissent qu'unilatérales, alors que cliniquement les troubles

sont aussi intenses des deux côtés. La capillardoscopie montre des anses capillaires d'aspect normal.

Réflexe oculo-cardiaque : pouls au départ, 60 ; après une minute, 56 ; après deux minutes, 56 ; retour à 60 en une minute.

Examen radiologique. — Il n'existe aucune modification des extrémités supérieures. Les os des avant-bras sont normaux et : crâne et os de la face, normaux ; selle turcique, normale.

Examen humoral (5-12-38) :

Hémoglobine : 80 %
Hématies : 4.000.000
Leucocytes : 5.200
Poly. neutro : 73 %
Lymphocytes 24 %
Monocytes : 3 %
Urée sanguine : 0,20 p. 1.000
Glycémie : 0,75 %
Protéines totales : 78,80
Sérine : 46,30
Globuline : 32,50
S. G. : 1,42
Cholestérol : 1 gr. 96 p. 1.000
Ca total : 0 gr. 111 p. 1.000
Ca ultra-filtrable : 0 gr. 052
Ca ionisé (Mac Lean) : 0 gr. 049
Ca ultra-fil. non ion. : 0 gr. 003
Phosphore minéral : 0 gr. 053 mmg.
Phosphatases : 2,5 U.B.

Bordet-Wassermann, Hecht et Meinicke : négatifs.

Urines : ni sucre ni albumine.

Ca p. 1.000 : 0,399

Ca p. 24 h. : 0,319 (volume urinaire 800 cm³).

Métabolisme basal : + 5 %.

Un traitement mis en œuvre le 10 décembre 1938 comporte une injection, trois fois par semaine, d'une

ampoule d'extrait thymique (Endothymusine) dosée à 20 gr. de thymus par ampoule, ainsi que du gynergène (3 c. par jour une semaine sur deux). La malade revue au bout d'un mois (12-1-39) ne présente aucune amélioration notable. A ce moment, un dosage de calcium donne les résultats suivants :

Sang : Ca total : 0 gr. 096

Ca ultra-filtrable : 0,042

Ca ionisé (Mc Lean) : 0,046

Ph. minéral du sérum : 0 gr. 050

Urines : Ca p. 1.000 : 0,215

Ca p. 24 h. : 0,260 (volume urinaire 1,210 cm³)

La malade est revue le 10 mars 1939, soit 3 mois après le début de l'administration d'extrait thymique. Mais dans les deux derniers mois, la malade n'a reçu que 10 injections en janvier, et 9 en février et mai. Lorsqu'elle est examinée, elle a reçu régulièrement ces 9 injections du 15 février au 4 mars.

A ce moment :

Sang : Ca total : 0 gr. 094

Ph. min. du sérum : 0,044 mm.

Urines: Ca p. 1.000 : 0 gr. 160

Ca p. 24 h. : 0 gr. 180 (vol. urin. 1,125 cm³)

Pour tenter d'obtenir une amélioration des crises paroxystiques, on pratique une injection intra et péri-humérales de 5 cm³ de novocaïne à 1 %. Amélioration locale immédiate (réchauffement et coloration normale), mais ne durant que quelques heures.

La malade est revue le 14 avril 1939. Aucun traitement par extrait thymique n'a été suivi depuis le 4 mars.

16 avril 1939 : calcémie : 0,095.

On pratique une infiltration du ganglion stellaire droit. (Syndrome de Cl. Bernard-Horner immédiat.)

Depuis, la malade n'a pas été revue.

En résumé, cette malade, atteinte d'un syndrome de Raynaud et d'un état sclérodermique de la face, avait, à un premier examen, une calcémie nettement élevée (0,111 mmg.). Les fractions ultra-filtrable et ionisée du Ca. étaient également supérieures à la normale. La calciurie était anormalement forte (0,399 p. 1.000), alors que l'élimination moyenne est de 150 mmg. (La malade avait alors un régime alimentaire normal en qualité et quantité.) La chute de la calcémie, déjà nette après un mois, portant le Ca total et sur ses deux principales fractions (surtout sur le Ca ultra-filtrable) se poursuivit le mois suivant, jusqu'à 94 mmg. Il est à noter que le taux de la calcémie resta stationnaire encore un mois après bien qu'aucune administration d'extrait thyroïdique n'ait été effectuée dans l'intervalle.

OBSERVATION III

Mme C..., couturière, âgée de 53 ans, entre le 6 janvier 1939, dans le service du docteur FLANDIN, à l'hôpital Saint-Louis, salle Bielt, pour une sclérodermie en bandes, dont le début remonte au mois de juillet 1938.

Dans les antécédents, on relève une syphilis acquise à l'âge de 19 ans, irrégulièrement traitée pendant

4 mois. Puis le traitement est repris à la suite de trois fausses-couches consécutives, et de l'accouchement d'un enfant mort-né. A la suite de quoi, elle met au monde un enfant viable (actuellement âgé de 26 ans et bien portant).

Aucun traitement n'est suivi par la suite ; la ménopause survient sans incident à 40 ans. Au mois de juillet 1938, la malade aperçoit, sur la base du thorax, deux larges bandes sous-mammaires, rouges, légèrement infiltrées et douloureuses au point d'obliger la malade à garder le lit. Puis ces douleurs disparaissent : seul persiste un léger prurit, et la peau devient lisse et luisante ; en même temps, les deux bandes s'étendent en hauteur et surtout en longueur, car en deux mois environ, elles confluent en avant et se rejoignent dans le dos.

En janvier 1939, quand la malade est axaminée pour la première fois, elle présente une bande circulaire de sclérodermie typique en ceinture, à la base du thorax, débordant largement sur la région ombilicale, en avant, et la région lombaire, en arrière.

A ce moment, l'examen complet ne met en évidence aucun stigmate viscéral ou nerveux de spécificité. Le Wassermann est négatif dans le sang.

Un traitement anti-syphilitique mixte (sulfarquinby) est commencé. Mais la malade sort bientôt de l'hôpital et ne poursuit qu'irrégulièrement le traitement. Deux séries à peu près complètes sont cependant terminées. On ne la revoit qu'au mois de juin 1939.

A ce moment, la malade présente une sclérodermie formant un véritable corset, remontant en avant jusque sous les seins, passant en arrière sous les omoplates, et remontant en pointe dans la région interscapulaire où elle s'effile au niveau de D⁶. En bas, le bord inférieur est, en avant, fortement concave en bas, atteignant presque l'ombilic sur la ligne médiane. mais descendant dans les flancs jusqu'à l'épine iliaque. En arrière, elle suit la crête iliaque et, comme en haut, s'effile en pointe, jusqu'à la limite supérieure du sillon interfessier.

Dans toute la région atteinte par la sclérodermie, la peau est lisse, tendue, luisante, épaissie, et, dans son ensemble, rétractée, ce qui est d'autant plus frappant que la malade présente une obésité assez marquée. Elle apparaît ainsi véritablement sanglée et se plaint d'une sensation de constriction gênante. On constate d'ailleurs que l'expansion de la base du thorax est à peu près nulle. De plus, on note une pigmentation brune, prédominant fortement dans les flancs et la région lombaire, apparue en même temps que les modifications de la peau, et stationnaire depuis que la sclérodermie a cessé de s'étendre, c'est-à-dire depuis quatre mois environ.

Le reste du corps ne présente aucune modification sclérodermique. L'examen complet est négatif ; on découvre seulement un souffle systolique léger et variable, localisé dans la région mésocardiaque, paraissant anorganique. La T. A. est de 13-7,5.

Examen radiologique : squelette vertébral normal.

Examen humoral :

Hémoglobine : 95 %
Hématies : 4.800.000
Leucocytes : 6.000
Poly. neutro : 78 %
Poly. éosino : 2 %
Lymphocytes : 16 %
Monocytes : 4 %
Urée : 0,30 p. 1.000
Glycémie : 0,96 p. 1.000
Cholestérol : 1 gr. 40 p. 1.000
Calcium total : 0 gr. 110 p. 1.000
Phosphore : 0 gr. 048 p. 1.000

Wasserman; Hecht, Meinicke: négatifs dans le sang.

Urines: ni sucre ni albumine: Ca urin. p. 1.000: 120 mmg.

Métabolisme basal : + 20 %.

En même temps qu'un traitement par le bismuth (quinby), est mis en œuvre, on pratique trois fois par semaine une injection d'extrait thymique (Endothymusine : ampoules de 1 cm³ dosées à 20 gr. de thymus frais).

La malade a été revue deux fois :

— la semaine après le début des injections, poursuivies avec régularité, la calcémie était descendue à 0 gr. 102, le Ph. à 0 gr. 046.

— ensuite, les injections furent pratiquées avec une certaine irrégularité. Pendant deux mois, sept injections eurent lieu. Le dosage de calcium effectué alors montre encore une modification appréciable. (Ca : 0 gr. 096 mmg. p.; Ph. : 0 gr. 041 mmg.)

OBSERVATION IV

M. Ch..., âgé de 41 ans, architecte, est suivi depuis plusieurs années dans le service du professeur VILLARET pour un syndrome de Raynaud des extrémités supérieures, auquel s'est ajouté, depuis 18 mois environ, un état de sclérodactylie dont l'intensité est en progression marquée.

Rien à noter dans les antécédents. Le début de l'affection a été si lentement progressif qu'il est difficile de le dater avec certitude. Vers l'âge de 24 à 25 ans, le malade remarqua que les doigts devenaient facilement violacés, froids et engourdis chaque hiver. Cette susceptibilité se manifestait également par des crevasses et des engelures survenant avec facilité et guérissant difficilement. Les troubles disparaissaient totalement pendant la saison chaude et reparaissaient l'hiver suivant. D'hiver en hiver, on notait une lente aggravation ; l'état de cyanose et de refroidissement des mains avait tendance à devenir permanent, et l'amélioration amenée par le printemps devenait de plus en plus tardive.

C'est cependant seulement vers l'âge de 35 ans que, sur le fond de cyanose permanente, survinrent les crises vaso-motrices paroxystiques qui, très courtes au début, allèrent en s'accroissant en durée et en intensité.

Lorsqu'on est amené à examiner le malade en décembre 1937, on constate l'existence d'un syndrome de Raynaud typique, frappant symétriquement les

extrémités supérieures. Les accidents surviennent pendant l'hiver avec la plus grande facilité et le malade ne circule plus que les mains recouvertes de gants fourrés. En tout temps, il évite l'eau froide, dont le contact entraîne facilement l'apparition d'une crise d'asphyxie locale.

Les crises sont nettement caractérisées, avec les deux phases de syncope douloureuse, puis d'asphyxie locale se faisant suite. La première ne dure qu'un temps très court, parfois moins d'une minute. Par contre, la phase asphyxique est anormalement prolongée et persiste souvent 30 à 60 minutes. La teinte des téguments, blanc ivoire à la phase syncopale, devient violet foncé pendant la crise asphyxique. Cette teinte ne pâlit que lentement, tandis que la chaleur et la sensibilité reviennent dans les extrémités. Dans l'intervalle des crises, les téguments restent froids et cyanosés.

On est donc en présence d'un malade atteint d'un syndrome de Raynaud extrêmement précis et intense.

L'examen des extrémités supérieures montre qu'il existe de plus en plus une sclérodactylie très nette. Son début remonte à deux ans environ. Peu à peu les téguments des doigts sont devenus lisses, adhérents au plan profond ; les mouvements des articulations sont nettement gênés. Les ongles sont bombés, légèrement cannelés, cassants.

Un état sclérodermique est constaté sur le dos des deux mains, s'arrêtant au poignet. La peau y est dure, rétractée, collée aux tendons extenseurs. La

teinte des téguments, en dehors des accès paroxystiques, est uniformément lilas sur les deux mains. La cyanose s'arrête au poignet, les ongles sont plus violacés que le reste des doigts. La cyanose et l'état sclérodermique sont strictement symétriques sur les deux mains.

L'examen complet ne révèle aucune anomalie clinique ; on pourrait cependant noter une tendance à l'envahissement de la face par le processus sclérodermique. La peau paraît un peu lisse et tendue, sur les pommettes notamment, où l'on observe quelques télangiectasies. Mais les modifications sont si discrètes qu'elles n'ont pas été notées par le malade ou son entourage.

Epreuves vaso-motrices. — L'indice oscillométrique est absolument normal, et égal aux deux bras.

Par contre, à l'avant-bras, on trouve une courbe oscillométrique assez écrasée :

— avant-bras droit : oscillations de 15 à 5 cm. ;

I. O. : 2 à 4 cm.

— avant-bras gauche : oscillations de 18 à 5 cm.

I. O. : 3 à 10 cm.

On n'observe donc pas de réduction correspondante des indices oscillométriques.

L'épreuve à l'acétylcholine donne les résultats suivants : après injection de 0 gr. 20 d'acétylcholine, les oscillations sont perçues :

— à la radiale droite : de 18 à 5

I. O. : 4 à 8 cm.

— à la radiale gauche : de 20 à 4

I. O. : 5 à 10 cm.

Les modifications ont disparu au bout de 30 minutes.

L'épreuve du bain chaud n'amène pas de modification nette de l'état local. (Malade séjournant depuis une demi-heure dans une pièce chauffée à 20°.)

L'épreuve du bain froid a déclenché immédiatement une crise paroxystique qui a persisté pendant 20 minutes, malgré l'injection de 0 gr. 10 d'acétylcholine dès le début de l'accès.

Réflexe oculo-cardiaque : pouls au départ, 80 ; après une minute, 72 ; après deux minutes, 70 ; retour à la normale en une minute.

Examen radiologique : le squelette des mains est d'aspect normal.

Examen humoral (16-12-37) :

Hémoglobine : 90 %

Hématies : 5.100.000

Leucocytes : 9.200

Poly. neutro : 68 %

Poly. éosino : 1 %

Lymphocytes : 28 %

Monocytes : 13 %

Urée sanguine : 40 p. 1.000

Glycémie : 1 gr. 10 p. 1.000

Cholestérol : 1,87 p. 1.000

Ca total : 0,114 mmg. p. 1.000

Phosphore min. du sérum : 0,035 mmg. p. 1.000

Réactions de Bordet-Wassermann Hecht, Meinicke : négatives.

Urines : ni sucre ni albumine

Ca p. 1.000 : 0,260

Ca par 24 heures : n'a pu être calculé à cet examen,
la totalité des urines n'ayant pas été conservée.

Métabolisme basal : + 12 %.

Le malade a été traité à de nombreuses reprises par l'acétylcholine. Plusieurs séries d'injections ont été pratiquées chaque année depuis 6 à 7 ans. L'effet favorable qui avait été noté pendant plusieurs années a beaucoup diminué depuis deux ans.

On a recours, à partir de la fin de décembre 1937, à l'opothérapie thymique. Trois injections par semaine sont pratiquées, à raison d'une ampoule dosée à 20 grammes de thymus chaque fois. Le traitement est continué un mois.

Désireux de savoir si une modification de la calcémie survient rapidement après l'administration d'extrait thymique, nous pratiquons un dosage du Ca sanguin après deux injections. Le résultat montre un chiffre de calcémie encore inchangé (115 mmg.).

Après la première série, on note :

Sang : Ca total du sérum : 0,109 mmg. p. 1.000
Ph. minéral du sérum : 0,042 mmg. p. 1.000
Urines : Ca p. 1.000 : 0,210 mmg.
Ca par 24 h. : 0,231 mmg. (vol. urin. 1.100 cm³).

Une deuxième série d'injections d'extrait thymique est poursuivie, après une semaine de repos, pendant un mois encore, dans les mêmes conditions. Mais l'examen humoral ne peut avoir lieu que deux semaines après la fin de cette série. On trouve alors :

Sang : Ca total du sérum : 0,105 mmg.
Minéral du sérum : 0,038 mmg.
Urines : Ca p. 1.000 : 0,138 mmg.
Ca par 24 h. : 0,141 mmg. (vol. urin. 1.020 cm³).

Dans ce cas de syndrome de Raynaud avec sclérodactylie, on constatait donc une action d'opothé-

rapie thymique sur une calcémie nettement augmentée (action sensible, surtout dans le premier mois, la calcémie étant restée le mois suivant stationnaire à la limite supérieure du chiffre normal).

L'élimination calcique urinaire, supérieure à la normale au premier examen, baissa progressivement au cours du traitement. Quant au phosphore sanguin, il restait aux alentours du chiffre normal noté dès le début.

Par suite d'un changement de domicile, ce malade a été perdu de vue et d'autres examens n'ont pu être pratiqués.

OBSERVATION V

M. D..., 78 ans, sans profession, consulte à l'Hôtel-Dieu, le docteur CACHERA, au début de janvier 1939, pour des crises vaso-motrices douloureuses des extrémités supérieures, accompagnant une sclérodactylie existant depuis de nombreuses années.

C'est en effet en 1908 qu'une légère induration se manifesta au niveau des doigts des deux mains. Elle progressa de façon très lente, régulière, remontant peu à peu, atteignant le dos de la main, puis le poignet, enfin les avant-bras, vers 1920. Son évolution ascendante est stationnaire depuis 1925, mais l'induration et la rétraction des téguments dans les régions antérieurement atteintes se sont poursuivies et ne semblent étales que depuis trois ans environ. Depuis une dizaine d'années, la troisième phalange

du médius droit s'est progressivement raccourcie, par suite de la résorption de la phalangette. Enfin, une légère modification sclérodermique de la face a été notée par le malade lui-même, depuis 7 ou 8 ans. Elle ne paraît pas avoir tendance à s'accroître.

Des troubles circulatoires gênent actuellement le malade. Pendant longtemps, ils n'ont pas été accentués. Fait important, ils n'ont pas précédé ou accompagné le début des modifications sclérodactyliques, mais les ont suivies de très loin, puisque leur apparition date seulement de 1920. Pendant longtemps, il ne s'est agi que de susceptibilité au froid, de sensation d'onglée ; pendant ces troubles, on n'observait jamais de cyanose, mais une accentuation de la pâleur des doigts. Depuis dix-huit mois seulement, ces troubles sont devenus intenses, presque permanents, mais sans accès paroxystiques bien définis.

Il faut noter, dans les antécédents, deux fractures (coude droit et épaule droite) survenues il y a 15 et 10 ans, qui ont consolidé en position vicieuse, mais sans retard. Enfin, on relève une spécificité acquise à l'âge de 25 ans, traitée au début par des pilules de proto-iodure. En 1920 seulement, deux séries d'injections de bismuth ont été pratiquées. Le Bordet-Wassermann était à ce moment négatif dans le sang.

En janvier 1939, on constate une sclérodactylie, avec sclérodermie des mains et des avant-bras jusqu'au coude, ainsi qu'un léger état sclérodermique de la face.

Aux deux mains, les téguments sont collés aux os, impossibles à plisser, mais les doigts ne sont ni amincis, ni effilés, car la peau est infiltrée et épaissie. Sur le dos de la main, elle est particulièrement indurée, lisse et luisante. Alors que la face palmaire des doigts est aussi atteinte que la face dorsale, la paume de la main, comme il est de règle, est intacte, fine et normalement colorée.

Il n'existe pas de troubles trophiques des téguments, on ne perçoit pas de calcifications sous-cutanées. Le médius de la main droite est raccourci par suite de la disparition presque totale de la troisième phalange. Il ne persiste à ce doigt qu'un reliquat d'ongle, incurvé, épaissi et bosselé. Les ongles des autres doigts sont striés longitudinalement, friables et cassants.

Les doigts, enfin, sont légèrement fléchis. Leur motilité est nettement diminuée et leur extension complète impossible.

La sclérodermie atteint symétriquement les deux avant-bras, et de chaque côté s'arrête assez brusquement au-dessous du coude. La peau qui les recouvre est uniformément rétractée, infiltrée et indurée, de façon moins marquée cependant qu'à la face dorsale des mains. Les mouvements du poignet sont sensiblement limités. Tout le tégument atteint de sclérodermie, depuis l'extrémité des doigts jusqu'au coude, est uniformément d'une pâleur cireuse. On n'aperçoit pas le réseau veineux sur le dos des mains. La face ne présente qu'un état sclérodermique léger,

net surtout au niveau du front, dont les rides sont effacées et que le malade ne peut pas plisser. Les modifications sont encore sensibles sur les pommettes. Le nez est normal.

Epreuves vaso-motrices. — Il n'existe pas de diminution de l'indice oscillométrique aux deux humérales. Aux radiales, l'impossibilité de percevoir les oscillations doit être mise sur le compte de l'état des téguments.

L'épreuve du bain froid provoque des douleurs **assez vives** à type de brûlures dans les mains, surtout dans les doigts, avec une sensation d'engourdissement, sans modification de la coloration locale.

L'épreuve du bain chaud n'entraîne également aucune modification de coloration.

La capillaroscopie, difficile en raison de l'accroissement de la densité de la peau, permet pourtant de constater une diminution du nombre et de la dimension des anses capillaires, effacées et effilées.

Examen radiologique. — La radiographie des deux mains met en évidence une décalcification diffuse des os du carpe, du métacarpe et des phalanges, nette surtout au niveau des os longs où elle prédomine aux épiphyses. Il n'existe de résorption des phalangettes qu'au médius de la main droite, où persiste seulement un petit nodule arrondi. On constate l'existence de calcifications sous-cutanées, non perceptibles cliniquement autour des phalangettes du médius gauche et de l'index droit, sur la face palmaire et les faces latérales.

Les os de l'avant-bras sont normaux, sauf au niveau de l'épiphyse radiale, où de chaque côté un état de décalcification moindre que sur les mains peut être noté. La radiographie du coude droit montre l'existence d'une fracture ancienne de l'olécrane, avec consolidation en mauvaise position par bascule du fragment supérieur. On observe une calcification de la bourse séreuse olécranienne. L'humérus gauche montre également les séquelles d'une fracture du col chirurgical (consolidation avec rotation externe de la tête).

Examen ophtalmologique. — Le malade se plaignant d'une baisse progressive de la vision, l'examen des cristallins est pratiqué à la lampe à fente. Les résultats de cet examen sont les suivants (docteur MORAX) :

L'examen, après dilatation pupillaire artificielle et utilisation de la lampe à fente et du microscope cornéen montre :

— du côté gauche, une cataracte en soucoupe postérieure sans prédominance axiale qui représente un type très habituel des cataractes dites endocriennes. L'opacité en soucoupe postérieure est étendue à toute la surface de la face cristallinienne. Le reste du cristallin se laisse parfaitement traverser par les rayons lumineux et a conservé une bonne transparence. Il y a néanmoins déjà quelques opacités corticales antérieures.

— du côté droit, on trouve une cataracte à peu près complète, brune et dont les caractères paraissent

bien ceux d'une cataracte sénile qui ne permet pas d'observer si une cataracte corticale n'existait pas également de ce côté antérieurement.

Examen du larynx : larynx entièrement normal.

Examen humoral :

Hémoglobine : 85 %

Hématies : 4.200.000

Leucocytes : 8.000

Poly. neutro : 70 %

Lymphocytes : 27 %

Monocytes : 3 %

Urée : 0,62 p. 1.000

Cholestérol total : 2 gr. 44

Cholestérol libre : 1,21

Cholestérol estérifié : 1,23

Rapport E. T. : 0,49

Glycémie : 1 gr. p. 1.000

Calcémie : 0 gr. 105

Minéral du sérum : 0,066 mmg.

Wassermann, Hecht, Meinicke : négatifs.

Urines : ni sucre ni albumine

Ca urinaire : 0 gr. 038 p. 1.000

0 gr. 030 en 24 h. (vol. urin. 760 cm³).

Alimentation très peu abondante. Le malade a un régime composé presque uniquement de farineux, de fruits, ainsi que de légumes verts en faible quantité.

Métabolisme basal : — 5 %.

Il s'agit en résumé d'une sclérodactylie très ancienne avec sclérodermie des avant-bras et de la face, et cataracte endocrinienne, constituant un syndrome de Rothmund observé chez un vieillard, spécifique ancien. Il y a lieu de remarquer l'existence associée de concrétions calcaires sous-cutanées. La

calciurie est anormalement basse, tandis que la calcémie a un taux à la limite supérieure des chiffres normaux. Cette hypocalciurie pourrait être mise sur le compte d'un régime carencé en apport de calcium. Elle s'est trouvée rapidement relevée aux examens ultérieurs, alors que le régime du malade avait été corrigé par l'absorption modérée de lait, d'œufs et de viande. L'extrait thymique a également été administré à ce malade, à raison de 3 injections par semaine de 1 cm³ dosées à 20 gr. de thymus.

Après 2 mois (24 injections) on notait les chiffres suivants :

Sang : Calcium : 0 gr. 105
Phosphore : 0 gr. 042
Urines : Ca : 0,080 p. 1.000
0,052 en 24 h. (vol. urin. 650 cm³).

Deux mois encore le traitement est poursuivi dans les mêmes conditions (48 injections). Les examens de laboratoire donnent alors les résultats suivants :

Sang : Calcium : 0 gr. 106
Phosphore : 0 gr. 034
Urines : Ca : 0,096 p. 1.000
0,096 p. 24 heures (vol. urin. 1.600 cm³).

Pas plus que dans les cas précédents, on n'a observé de modification de l'aspect clinique. Ici, il faut noter qu'aucune modification de la calcémie n'est intervenue sous l'action de l'extrait thymique. Par contre, la phosphorémie, élevée au premier examen, a considérablement diminué par la suite, comme le montrent les deux dosages effectués à un mois de distance. Une radiographie des extrémités

supérieures, pratiquée à la fin du traitement, n'a montré ni modifications de l'état de décalcification, ni changement au niveau des concrétions calcaires sous-cutanées.

OBSERVATION VI

M^{me} B..., âgée de 28 ans, sans profession, consulte en février 1939 le docteur CACHERA, à l'Hôtel-Dieu, pour une sclérodermie généralisée et progressive dont le début remonte à juillet 1936.

Antécédents : à signaler seulement une puberté tardive (établissement des règles à 16 ans, aucun trouble menstruel depuis).

La sclérodermie a eu un début remarquable par sa brutalité et par la netteté de la phase œdémateuse. C'est en effet le lendemain d'une violente émotion (la malade avait vu son mari assassiné à ses côtés) que sont apparus des œdèmes importants des membres inférieurs et des membres supérieurs, prédominant à droite, atteignant entièrement les membres inférieurs, remontant jusqu'au coude aux membres supérieurs. D'emblée cet œdème était dur, la malade ressentait une impression pénible de distension.

Les œdèmes augmentèrent lentement durant deux à trois semaines, puis restèrent stationnaires pendant trois mois, tandis qu'apparaissaient des crises vaso-motrices douloureuses des extrémités supérieures, avec syncope et asphyxie locale des doigts.

Au printemps de 1937, après un hiver rendu pénible du fait de la gêne entraînée par les œdèmes et surtout par les crises acro-asphyxiques, apparaissant au moindre refroidissement, une amélioration parut se dessiner; le volume des membres diminua assez rapidement, surtout à l'extrémité distale. Mais, les téguments, en même temps que disparaissait l'œdème, s'infiltrèrent, durcirent et se rétractèrent. Un amaigrissement généralisé accompagna ce phénomène. Mais surtout à la face, qui était toujours restée indemne d'infiltration œdémateuse, le processus sclérodermique fit son apparition, progressa rapidement et transforma complètement la physionomie de la malade, jusque-là pleine et arrondie.

En février 1939, lorsqu'on est amené à examiner cette malade, on est en effet frappé au premier abord par la sclérodermie de la face, qui réalise l'aspect le plus typique, avec effacement des rides, peau lisse, tendue et luisante, saillie des pommettes, émaciation des joues, amincissement du nez et des lèvres. La comparaison avec une photographie prise avant l'apparition des troubles rend encore plus frappant cet aspect. A la palpation, les téguments ne peuvent être plissés; la peau est dure et rétractée, la possibilité d'ouverture de la bouche nettement diminuée. Les muqueuses sont intactes. La sclérodermie atteint à un moindre degré le cou, mais les modifications sont encore très sensibles sur les épaules, le dos jusqu'à la pointe des omoplates et la poitrine jusqu'aux seins. La base du thorax et l'abdomen sont

intacts, mais on retrouve une induration sur les flancs et les cuisses, avec des îlots sclérodermiques plus intenses.

Alors que les bras sont normaux, la sclérodermie frappe les avant-bras, les poignets et le dos des mains de façon très intense. Un état sclérodactylique assez marqué est également constaté, mais l'intensité de la sclérodermie, au niveau des doigts est sans rapport avec son importance au niveau du dos de la main ou des avant-bras.

On retrouve le processus, aussi intense qu'aux avant-bras, sur les genoux et les jambes qui sont amincies et cylindriques. Sur la face interne des tibias, la peau est collée à l'os. Au cou-de-pied, la sclérodermie s'éteint progressivement. Les pieds sont normaux.

La coloration des téguments atteints est pâle ; nulle part on n'observe de pigmentation. Les phanères, notamment les ongles, ne sont pas modifiés. Les mouvements des grandes articulations sont légèrement diminués au niveau des coudes, des poignets et des genoux. La malade éprouve à les mouvoir de véritables douleurs, qui, aux membres supérieurs, irradient vers les épaules.

Le poids, qui était de 67 kilos avant le début de la maladie, n'est plus actuellement que de 56 kilos.

La malade se plaint enfin de palpitations fréquentes depuis six mois environ, ainsi que de troubles dyspeptiques (douleurs à type de pesanteur après les repas, régurgitations amères).

L'examen du cœur (clinique et électrocardiographique) ne montre rien d'anormal.

La malade n'a reçu aucun traitement jusqu'en juin 1938. Depuis, elle a reçu 3 séries de 8 injections d'acétylcholine qui semblent avoir eu un effet favorable sur les crises douloureuses des extrémités, actuellement très atténuées.

Epreuves vaso-motrices. — Indice oscillométrique normal et égal aux bras droit et gauche. L'épreuve du bain froid n'entraîne ni modifications locales, ni sensations douloureuses. L'épreuve du bain chaud n'amène pas non plus de modifications.

Examen radiologique. — Les mains, les avant-bras, les os des jambes sont absolument normaux. La selle turcique paraît un peu profonde. Transit œsophagien normal.

Examen humoral :

Hémoglobine	: 85 %
Hématies	: 4.600.000
Leucocytes	: 7.800
Poly. neutro	: 68 %
Poly. éosino	: 2
Lymphocytes	: 18 %
Monocytes	: 6 %
Urée	: 0,50 p. 1.000
Glycémie	: 0,61 p. 1.000
Cholestérol	: 1,25 p. 1.000
Calcium	: 0 gr. 089 p. 1.000
Phosphore	: 0 gr. 043 p. 1.000
R. A.	: 63 vol.

Wassermann, Hecht, Meinicke : négatifs.

Urines : ni sucre ni albumine.

Calcium : 0 gr. 042 p. 1.000; 0 gr. 046 par 24 heures (vol. urinaire 1.100 cme.) (régime anormal en qualité et quantité).

Métabolisme basal : — 3,5 %.

Il s'agissait au total d'une sclérodermie presque généralisée caractérisée par son début brusque marqué par un état œdémateux qui persista plusieurs mois. La tendance évolutive semble s'être stabilisée un an environ après le début. Il faut noter le chiffre anormalement bas de la calcémie, qui fut vérifié quelques jours plus tard par un second examen donnant un chiffre très voisin (91 mmg.) ; la calciurie était également très faible (42 mmg. p. 1.000) un défaut d'apport calcique pouvant être incriminé, du fait d'un régime alimentaire volontairement très restreint.

Chez cette malade, l'extrait thymique fut administré, comme dans le cas précédent, 3 fois par semaine en injection sous-cutanée d'ampoules de 1 cm³ dosées à 20 gr. de thymus frais par ampoule. Il n'entraîna aucune modification de la calcémie. Celle-ci se trouva remarquablement constante ; la calciurie, bien qu'ayant tendance à s'élever, resta également basse.

— après un mois : calcémie 0 gr. 090 p. 1.000 ; calciurie 0 gr. 054 p. 1.000, 0 gr. 065 par 24 heures (vol. urinaire 1.200 cme.) ;

— après deux mois : calcémie 0 gr. 090 p. 1.000 ; calciurie 0 gr. 060 p. 1.000, 0,057 en 24 heures (vol. urinaire, 950 cme.).

Pour ce qui est du phosphore minéral du sérum, sensiblement normal au premier dosage (0 gr. 043 p. 1.000), les dosages ultérieurs l'ont montré pratiquement inchangé.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS OBTENUS

I. - TROUBLES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE DANS LES CAS RAPPORTES

Dans les six cas de sclérodermie rapportés ici, appartenant à des types divers (deux sclérodermies généralisées, deux sclérodactylies avec atteinte de la face, un syndrome de Rothmund, une sclérodermie en larges bandes) le métabolisme phospho-calcique était troublé de façon variable, sans rapport avec l'intensité et la diffusion du processus sclérodermique.

1. - CALCÉMIE

La calcémie ne s'est montrée normale que dans un seul cas (obs. IV). Dans un autre cas, elle était nettement abaissée (obs. VI). La première de ces deux observations était celle d'un syndrome de Rothmund, caractérisé par l'association à une sclérodactylie d'une cataracte de type endocrinien, c'est-à-dire par

la coexistence chez le même malade de troubles rapportés généralement à un hyperfonctionnement (sclérodactylie) et à un hypofonctionnement (cataracte) parathyroïdiens. Au cours du syndrome de Rothmund, la calcémie montre des modifications des plus variables. Elle peut être abaissée, mais se trouver également normale ou augmentée, même si, à côté de la cataracte, existent des signes de tétanie.

Plus intéressant était le chiffre trouvé dans la seconde de ces observations (obs. VI : calcémie, 0 gr. 089). Il s'agissait ici d'une sclérodermie généralisée, forme au cours de laquelle l'augmentation de la calcémie est ordinairement notée. Elle est cependant loin d'être constante, puisque MICHON et BOHÈME (1932), ont noté une hypocalcémie légère dans 4 cas sur 65. Ce fait a également été constaté par PAYRAU (1934) et d'autres auteurs.

Les autres observations ont montré des taux de calcium sanguin légèrement élevés, dans les limites observées le plus souvent au cours de sclérodermies (0 gr. 109, 0 gr. 111, 0 gr. 110, 0 gr. 114). Les deux cas dans lesquels un dosage des fractions ultra-filtrable et ionisée du calcium sanguin a pu être effectué ont montré une élévation de ces fractions, proportionnellement à celle du calcium total.

Nous ne discuterons pas la valeur et la signification des modifications de la calcémie dans les états sclérodermiques, tel n'étant pas le but de cette étude.

Notons seulement que, dans toutes les observations rapportées ici, le dosage du calcium total du sérum

a été pratiqué en suivant la méthode de Guillaumin, qui donne des chiffres normaux, variant de 0,095 mmg. à 0,105 mmg. Le taux du calcium ionisé a été recherché selon la technique de Mc LEAN qui tient compte du taux des albumines et permet une appréciation plus exacte que la formule de Rona; celle-ci se base sur les valeurs du pH et de la réserve alcaline et ne peut pas s'appliquer à un milieu aussi complexe que le plasma (J. DECOURT).

2. - CALCIURIE

Nous insisterons davantage sur les modifications de l'élimination calcique urinaire et sur les renseignements que l'on peut en déduire en les comparant aux chiffres du calcium sanguin.

Notre maître, le docteur Jacques DECOURT, a montré que l'étude comparée de la calcémie et de la calciurie peut apporter des notions intéressantes dans les cas où l'élimination calcique urinaire paraît troublée. Il est en effet difficile en clinique de réaliser l'étude comparée du calcium ingéré et du calcium excrété. D'une part les régimes utilisés dans l'étude du bilan calcique (régimes lactés) peuvent troubler l'appréciation du métabolisme calcique, la quantité de calcium excrété n'étant pas rigoureusement proportionnelle à la quantité de calcium ingéré, d'autre part le dosage du calcium dans les fèces est difficile et prête à des erreurs assez importantes.

Il semble que l'étude de la calciurie seule apporte des renseignements suffisamment précis et de valeur certaine, car, * avec un régime qualitativement et quantitativement équilibré pendant plusieurs jours de suite avant le dosage du calcium dans les urines des 24 heures, le taux de l'élimination calcique par les urines se maintient chez le sujet normal entre 0 gr. 130 et 0 gr. 200 par 24 heures.

On a constaté que, dans les cas qui peuvent être rattachés à un hyperfonctionnement parathyroïdien, à une augmentation du calcium sanguin, correspond une élévation de l'élimination calcique dans les urines. Ces constatations sont extrêmement nettes dans les cas d'ostéite fibro-kystique, où il existe une perturbation considérable du métabolisme calcique.

Dans les observations de sclérodermie rapportées ici, les constatations suivantes ont été faites :

— dans deux cas, à une élévation de la calcémie correspondait une augmentation importante de l'élimination calcique urinaire :

Obs. II, calcémie, 0 gr. 111; calciurie, 0 gr. 319

Obs. IV, calcémie : 0 gr. 114; calciurie, 0 gr. 260

— dans deux autres cas (le régime alimentaire, comme dans les cas ci-dessus paraissant normalement équilibré) on a trouvé, parallèlement à une calcémie supérieure à la normale, une calciurie sensiblement normale et une calciurie basse :

Obs. III, calcémie : 0 gr. 110; calciurie, 0 gr. 120

Obs. I, calcémie : 0 gr. 109; calciurie, 0 gr. 083

— les deux autres cas enfin ont donné les résultats suivants, montrant tous deux une calciurie très abaissée, coexistant dans un cas avec une calcémie normale, dans l'autre avec une calcémie notablement abaissée :

Obs. V, calcémie : 0 gr. 105; calciurie, 0 gr. 030

Obs. VI, calcémie : 0 gr. 089; calciurie, 0 gr. 046

Or, ces deux malades suivaient tous deux un régime alimentaire pauvre en calcium, consistant presque exclusivement en farineux et fruits. Les dosages ci-dessus ont été effectués avant toute modification du régime. Puis, les dosages suivants furent pratiqués au bout de plusieurs semaines, l'ingestion de lait, d'œufs et de viande en quantité normale ayant été préconisée.

Dans un cas, on observa un relèvement net de l'élimination calcique :

Obs. V, calcémie : 0 gr. 106; calciurie, 0 gr. 096

Dans le second, la calciurie, après une élévation temporaire, demeura basse, parallèlement à une calcémie abaissée :

Obs. VI, calcémie : 0 gr. 090; calciurie, 0 gr. 065

— 0 gr. 090; — 0 gr. 057

Ces dosages de calcium urinaire ont été effectués dans les urines des 24 heures, la calcémie étant recherchée à jeun à la fin des 24 heures, de façon que le taux du calcium sanguin corresponde à un certain état de l'élimination calcique.

Au total, nous avons pu noter : dans deux cas la correspondance d'une élévation de l'élimination calcique urinaire et d'une hypercalcémie. Deux autres cas ont montré une calciurie très faible, parallèlement à une calcémie normale ou basse : mais un régime nettement carencé en calcium pouvait être incriminé; dans un de ces cas d'ailleurs l'élimination calcique a augmenté nettement à la suite des modifications apportées au régime alimentaire. Chez l'autre malade, dont la calciurie restait à peu près inchangée, il existait un trouble du métabolisme calcique que n'influencait pas la richesse en calcium du régime alimentaire.

Restent enfin les deux observations (I et III) dans lesquelles, malgré un régime normalement équilibré, la calciurie était dans l'une sensiblement normale, dans l'autre notablement abaissée, la calcémie étant un peu augmentée dans les deux cas.

3. - PHOSPHORÉMIE

Dans les différentes sclérodermies, le taux du phosphore minéral du sérum est parfois légèrement augmenté, parfois normal. Ici on a constaté dans les observations I et V une élévation plus marquée qu'il n'est habituel de le noter (0 gr. 069 et 0 gr. 066 pour 1.000). Dans les autres cas, la phosphorémie était modérément élevée (obs. II et III) ou bien variait dans les limites des chiffres normaux (obs. IV et VI).

OBSERVATIONS	TRAITEMENT	CALCÉMIE	CALCIURIE		PHOSPHORÉMIE
			p. 1.000	par 24 h.	
Obs. I	av. traitement après 12 inj. après 24 inj.	0,109	0,104	0,083	0,069
		0,105	0,095	0,114	0,054
		0,095	0,104	0,109	0,049
Obs. II	av. traitement après 12 inj. après 31 inj. 1 mois après (ss. traitement)	0,111	0,399	0,319	0,053 0,050 0,044
		0,096	0,215	0,260	
		0,094	0,160	0,180	
		0,095			
Obs. III	av. traitement après 18 inj. après 36 inj.	0,110	0,120		0,048
		0,102			0,046
		0,096			0,041
Obs. IV	av. traitement après 2 inj. après 12 inj. après 24 inj.	0,114	0,260		0,035
		0,115			
		0,104	0,210	0,231	0,042
		0,105	0,138	0,141	0,038
Obs. V	av. traitement après 24 inj. après 48 inj.	0,105	0,038	0,030	0,066
		0,105	0,080	0,052	0,042
		0,106	0,096	0,096	0,034
Obs. VI	av. traitement après 12 inj. après 24 inj.	0,089	0,042	0,046	0,043
		0,090	0,054	0,065	0,042
		0,090	0,060	0,057	0,045

II. - ACTION DE L'EXTRAÏT THYMIQUE

L'action de l'extrait thymique sur le métabolisme phospho-calcique est résumée dans le tableau ci-contre.

1. - SUR LA CALCÉMIE

Dans 4 cas sur 6 on a constaté une action nette sur le chiffre de la calcémie. La chute de la calcémie a été sensible après 12 injections, réalisant un traitement de un mois. Sauf dans l'observation 1, c'est pendant cette première série qu'elle a été la plus marquée. Elle s'est poursuivie plus lentement par la suite, et n'a dans aucun cas dépassé la limite inférieure de la calcémie normale (0 gr. 095). Dans un cas seulement (obs. IV) elle s'est maintenue à la limite supérieure (0 gr. 105).

Il n'a pas été possible de pratiquer au début des dosages plus rapprochés, de façon à savoir à quel moment débutait la chute calcémique. Dans un cas, un examen fait après deux injections ne montrait pas encore de modifications.

Dans les deux observations où l'on trouvait une calcémie normale (0 gr. 105) ou basse (0 gr. 089) l'extrait thymique n'a pas entraîné de modifications dans le sens d'une diminution du calcium sanguin. Ce fait semble montrer que le thymus n'avait agi dans les cas précédents que sur un calcium en excès, et qu'il ne paraît pas avoir d'action sur une calcémie normale dans un métabolisme calcique équilibré, non

plus que sur une hypocalcémie. Dans l'un des cas précédents d'ailleurs, on avait pu constater que, lorsque la calcémie était arrivée aux alentours du minimum inférieur des chiffres normaux, la continuation de l'administration d'extrait de thymus n'entraînait plus de baisse de la calcémie. On avait par ailleurs constaté également que, après cessation du traitement pendant un mois, le taux du calcium sanguin restait stationnaire et n'avait pas tendance à remonter.

Cliniquement, ODINET, au cours de recherches poursuivies dans le service du professeur LEREBoullet, rechercha le premier dans quelques cas les modifications de la calcémie survenant chez des sujets traités par un extrait de thymus. Les observations portaient sur 6 nourrissons et 4 adultes. Chez les nourrissons seulement, dans deux cas une hypocalcémie fut obtenue sous l'influence de l'extrait thy-mique; dans un cas la calcémie tomba de 108 à 102 mmg.; dans un second cas, de 103 à 98 mmg., tandis que dans les autres elle resta sans changement.

Bien que l'on n'ait pas de précision sur la durée du traitement et son intensité, non plus que sur les dates auxquelles furent pratiqués les dosages de calcium, on peut noter qu'il ne s'agissait pas de sujets ayant primitivement une calcémie élevée, et que le seul sujet chez lequel on ait constaté une chute assez sensible de la calcémie avait avant le traitement un taux de calcium sanguin un peu supérieur à la normale.

Il eût été intéressant de voir si, parallèlement, le taux du calcium déposé en excès dans les tissus sclérodermiques baissait également. Le fait aurait été spécialement intéressant à rechercher dans les cas où existait une calcémie normale ou basse (cas où l'on peut observer aussi bien que dans les autres, une surcharge calcique des tissus). Des difficultés d'ordre pratique n'ont pas permis que les examens fussent effectués.

Nous n'avons pas fait figurer sur le tableau ci-joint les modifications des fractions du calcium sanguin, dont nous n'avons pu pratiquer les dosages qu'épisodiquement. Pour ceux-ci, les résultats étaient les suivants :

Obs. I	} avant traitement	{ calcémie 0,114. Ca. U.F. 0,052
		{ Ca. ionisé 0,049
	} après 24 inj.	{ calcémie 0,096. Ca. U.F. 0,042
		{ Ca. ionisé 0,046.
Obs. II	} avant traitement	{ calcémie 0 gr. 109. Ca. U.F. 0,050
		{ Ca. ionisé 0,039.
	} après 12 inj.	{ calcémie 0,095. Ca. U.F. 0,048
		{ Ca. ionisé 0,030.

Les fractions, ultra-filtrable et ionisée, du calcium sanguin, baissaient donc, mais non, semble-t-il, parallèlement au calcium total. Le Ca U.F. en particulier restait encore un peu élevé alors que le calcium total était descendu à la limite inférieure du taux normal.

2° SUR LA CALCIURIE

Dans les deux cas où l'on avait constaté une calciurie élevée, les dosages ultérieurs montrèrent une diminution importante de la calciurie sous l'influence de l'extrait thymique. Dans un autre cas, seul le dosage initial, montrant une calciurie normale, put être effectué. Les autres observations mirent en évidence une hypocalciurie qui semble pouvoir être mise en partie sur le compte d'une carence calcique alimentaire. Sous l'influence d'un régime normal, l'élimination calcique urinaire remonta, malgré l'action poursuivie de l'extrait thymique.

3° SUR LA PHOSPHORÉMIE

Trois observations ont montré une diminution nette d'un taux de phosphore sanguin élevé. Cette action est également sensible dans un cas où l'on ne trouvait qu'une très légère élévation du phosphore. Par contre, dans une autre observation, on nota des fluctuations autour d'un chiffre originellement normal; chez le dernier malade, présentant une phosphorémie normale au premier examen, les modifications ont également été pratiquement nulles.

Il semble donc que l'on puisse mettre en parallèle l'action du thymus sur le calcium et le phosphore sanguin : action sur le phosphore en excès, nulle dans les cas normaux.

CHAPITRE V

MÉCANISME DES FAITS CONSTATÉS

Etant donné l'incertitude où l'on est :

— d'une part de l'origine parathyroïdienne des troubles du métabolisme calcique dans les sclérodermies;

— d'autre part de la physiologie des extraits thy-miques et de leur mode d'action, il est difficile d'interpréter le mécanisme des modifications que nous avons rapportées ci-dessus.

On peut envisager une action directe du thymus sur le métabolisme du calcium, parallèle à celle, bien établie, des parathyroïdes, ou à celle, beaucoup plus discutée, d'autres glandes, comme l'hypophyse ou le corps thyroïde.

L'extrait thymique agirait-il donc directement en favorisant l'élimination calcique ? Cette hypothèse peut être écartée, car nous avons constaté une diminution parallèle de la calciurie, tandis que baissait la calcémie.

Agirait-il directement encore, en empêchant une décalcification des os et en favorisant le dépôt de calcium sur le squelette? Il résulte des faits expérimentaux que le thymus semble favoriser la fixation du calcium sur le squelette.

Ainsi pourrait s'expliquer la diminution parallèle des taux de la calcémie et de la calciurie, le calcium en excès dans le sang, et éliminé ensuite par les urines et les fèces se trouvant fixé sous l'influence des injections. Si l'on admet que le calcium en excès dans le sang provient d'une ostéolyse, on pourrait donc envisager la succession des faits de la manière suivante :

— ostéolyse provoquant une déperdition de calcium ;

— d'où hypercalcémie et secondairement hypercalciurie;

— puis, sous l'influence de l'extrait thymique, fixation du calcium en excès sur l'os, d'où chute de l'hypercalcémie et diminution de l'hypercalciurie.

Mais l'ostéolyse est tout d'abord loin d'être constante dans la sclérodermie. En tout cas, elle est bien souvent trop peu marquée pour pouvoir être appréciée cliniquement. Elle semble exister surtout, localement, dans les formes sclérodactyliques. Dans une seule de nos observations concernant une de ces formes (obs. V), on avait constaté une décalcification diffuse assez nette du carpe et du métacarpe ; elle resta inchangée après le traitement par l'extrait thymique. Mais il faut noter que dans ce cas,, la calcé-

mie était normale et que l'extrait thymique l'avait laissé également sans changement. Enfin, il n'est pas certain que le calcium en excès aille se déposer électivement sur les régions décalcifiées.

D'ailleurs, lorsque l'on observe un processus de décalcification, au cours des états sclérodermiques, celui-ci est toujours modéré, de même que l'hypercalcémie, quand elle est constatée, joue sur quelques milligrammes; l'une et l'autre modifications sont bien légères quand on les compare à l'intensité de celles que l'on observe au cours de l'ostéose parathyroïdienne par exemple. On ne peut donc apporter la preuve de ce mécanisme, qui paraît cependant assez vraisemblable.

Enfin, on pourrait penser que le thymus agit indirectement, en freinant une hyperactivité parathyroïdienne. Il faudrait tout d'abord tenir pour certaine l'origine parathyroïdienne des troubles du métabolisme calcique dans la sclérodermie. Ensuite, si l'on commence d'être bien éclairé sur les corrélations existant entre le thymus et d'autres glandes, comme les glandes génitales, les rapports qui l'unissent à certaines endocrines, comme le corps thyroïde, les surrénales ou l'hypophyse, sont encore très obscurs et l'on n'a aucune notion sur celles qui pourraient exister avec les parathyroïdes.

Un seul fait reste donc : fait clinique vérifiant les faits expérimentaux établis antérieurement, c'est l'action de l'extrait thymique sur certains éléments du métabolisme minéral, tels que le calcium et le

phosphore. Action qui semble s'exercer dans les états pathologiques où l'un et l'autre se trouvent en excès, paraît s'épuiser lorsque les chiffres ont atteint un taux normal, et ne se manifeste pas dans les états où leur chiffre n'est pas modifié.

Dans le cas spécial de la sclérodermie, il est intéressant de noter que l'on a pu agir sur les troubles du métabolisme calcique sans modifier d'aucune manière l'intensité ni l'évolution du processus sclérodermique. Fait qui semble donner raison aux auteurs qui, en face de l'inconstance et du caractère souvent paradoxal des modifications du métabolisme du calcium au cours des états sclérodermiques, n'y attachent qu'une importance épisodique et accessoire. On peut penser en effet que les troubles du métabolisme du tissu conjonctif et les troubles du métabolisme du calcium existant dans les sclérodermies, tout en pouvant dépendre tous deux d'une altération du fonctionnement parathyroïdien, ne sont ni forcément co-existants, ni sous la dépendance l'un de l'autre.

CONCLUSIONS

1° L'action de l'extrait thymique s'est avérée nulle en ce qui concerne l'évolution du processus sclérodermique.

2° Sur le métabolisme phospho-calcique, dans 6 observations d'états sclérodermiques divers, les résultats suivants ont été obtenus :

a) dans les cas où le chiffre de la calcémie, de la calciurie et de la phosphorémie étaient supérieurs à la normale :

— chute très nette des taux du calcium total sérique, du calcium urinaire, du phosphore minéral du sérum;

— arrêt des modifications lorsque les taux sont arrivés au voisinage de la normale;

— pour la calcémie spécialement, arrêt de la chute dans 3 cas à la limite minima du taux normal, dans un cas à la limite supérieure;

— persistance d'un chiffre normal dans un cas où le dosage du calcium avait été pratiqué un mois après cessation des injections.

b) dans les cas où la calcémie, la calciurie ou la phosphorémie étaient d'emblée normales ou

basses : pas de modifications sous l'influence de l'extrait thymique.

On notait enfin dans deux observations une calcémie anormalement basse, attribuable à un régime alimentaire pauvre en calcium. Sous l'influence d'un régime riche en calcium, le taux du calcium urinaire a remonté progressivement, malgré l'action de l'extrait thymique.

3° Ces constatations vérifient cliniquement les faits expérimentaux établis antérieurement concernant l'action hypocalcémiante et hypophosphorémiante de l'extrait thymique.

Il y a lieu toutefois de remarquer que ces observations avaient été faites sur un métabolisme minéral normal chez des animaux sains, alors que nous ne l'avons obtenu que dans des cas où le métabolisme phospho-calcique était troublé au cours de différentes sclérodermies.

VU : *Le Doyen,*
A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de la Thèse,*
LEREBOULLET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure,
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris,
CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

BENARD (H.). — La régulation hormonale du métabolisme du calcium. Les régulations hormonales. (*Journées méd. internat. de Paris*, 1937, p. 269).

COVISA et HOMBRIA. — Esclerodermia y calciema. (*Acta dermat. sifil.*, février 1935, t. XXVII, p. 515).

DECOURT (J.), LENORMANT (H.), GUILLEMIN (J.), et GUILLAUMIN (Ch.-O.). — Renseignements fournis par l'étude comparée de la calcémie et de la calciurie. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 36, 2 janvier 1939, p. 1.833).

DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.). — Glandes endocrines et métabolisme minéral. (*Gazette méd. de France*, 1^{er} mai 1939, t. 46, p. 507).

DECOURT (J.). — Les hypocalcémies. (*Annales de Méd.*, t. 45, n° 5, mai 1939, p. 361).

DUSTIN. — Comment faut-il concevoir les fonctions du thymus. (*Arch. intern. de Méd. exp.*, août 1927, p. 367).

FLORENTIN. — Constitution et rôle du thymus. (*Revue Méd. de l'Est*, 1^{er} août 1932).

GADRAT (J.). — Sclérodémie acrostatique et calcémie. (*Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et de syphil.*, juin 1932, t. 39, p. 741).

GIRARD (L.). — La calcémie dans les états endocriniens et en clinique. (*Ann. de thérapie biol.*, 15 janvier 1935, n° 4, p. 412).

GLAESSNER et HASS. — Rôle du thymus dans la formation des cals de fracture. (*Pr. méd.* 37, 6 février 1929, p. 176).

GOMEZ. — Rôle du thymus dans la formation des cals de fracture. (*Soc. de chirurgie du Chili*, 12 août 1931).

GROENEN. — Le thymus et les sels de calcium dans la tuberculose. (*Thèse Louvain*, 1933).

JUNG (A.) et CHINASSI-HAKKI. — Etudes sur la calcémie. (*Rev. de Chir.* 1932, n° 7, p. 537).

LAURENT (C.). — Sclérodémie, calcémie et parathyroïdes. (*Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et de Syphil.*, juin 1938, p. 818).

LEREBoullet (P.) et Gournay (J.-J.). — L'opothérapie thymique. (*Annales de thérapie biol.*, 15 juin 1932).

- LEREBoullet (P.) et ODINET (J.). — Les fonctions du thymus. Est-il une glande à sécrétion interne ? (*Paris méd.*, 8 juin 1935).
- LEREBoullet (P.). — Rôle du thymus dans la croissance et l'évolution génitale. (*Bruxelles méd.*, 8 déc. 1935, n° 6).
- LEREBoullet (P.) et ODINET (J.). — Les hormones du thymus. Les régulations hormonales. (*Journées méd. internat. de Paris*, 1937, p. 762).
- LERICHE (R.). — Nature et traitement de la sclérodermie. Recherches expérimentales et résultats thérapeutiques. (*Gazette des hôp.* 1935, t. 108, p. 173).
- LERICHE (R.) et JUNG (A.). — Nature et origine de la sclérodermie. Réunion Dermat. de Strasbourg. *Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et de Syphil.*, p. 887, 12 mai 1935.
- Recherches sur la nature de la sclérodermie. (*Pr. méd.*, 31 octobre 1935, t. 43, p. 1.361).
- LERICHE (R.), JUNG (A.) et SUREYYA (C.). — Etude de la sclérodermie expérimentale. (*Pr. méd.*, 11 mai 1935, t. 43, p. 777).
- LORTAT-JACOB, FERNET et BUREAU. — Atrophies cutanées. Sclérodermie et concrétions calcaires. Hypercalcémie. (*Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et de Syphil.*, juillet 1929, t. 36, p. 256).
- LUCIEN et PARISOT. — Le rôle physiologique du thymus. (*Pr. méd.*, 9 avril 1910).
- LUCIEN, PARISOT et RICHARD. — Les parathyroïdes et le thymus. Traité d'endocrinologie, t. 2, (Paris, Doin, 1927).
- MARTIN (R.), BONNEFOI et DELAUNAY. — Sclérodermie à évolution rapide. Hypercalcémie. Discussion sur la parathyroïdectomie. Disc. Hallé. (*Bull. soc. de péd.*, 1937).
- MOURIQUAND, LEULIER, BERNHEIM et WEILL (M^{lle}). — Recherche sur les anti-fixateurs du calcium (*Pr. Méd.*, 1931, n° 42, p. 778).
- NAEGELI. — A propos des sclérodermies. Réunion Dermat. de Strasbourg, 26 mai 1939. (*Bull. de la Soc. de Dermat. et de Syphil.*, t. 36, p. 883, juillet 1929).
- NITSCHKE. — (*Zeitschr. f. exper. Med.*, 1929, t. 65, p. 637).
- NITZESCU et BENETATO. — Sur la physiologie du thymus. Action des extraits thymiques sur le calcium et le phosphore du sang. Antagonisme de ces extraits et de la paratyrone. (*C. R. de la Soc. de Biol.* 1932, t. 111, p. 339).
- ODINET (J.). — Recherches anatomiques et physiologiques sur le thymus. Thèse Paris, 1934. (Arnette, édit.).
- ORNSTEIN et LUCINESCU. — Ablation du thymus et calcémie. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 127, p. 1.039).

- PAGGI (B.). — Contributo clinico alla conoscenza dei rapporti da sclerodermia e metabolismo del calcio. (*Il Poloclinico*, juillet 1934, t. 41, p. 371).
- PARHON (C.-I.) et WERNER (J.). — Recherches sur quelques constituants chimiques du sang, chez des animaux injectés avec un extrait thymique. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, PAUTRIER (L.-M.) et ZORN (R.). — La calcémie dans les sclérodermies. Réunion dermat. de Strasbourg, 26 mai 1929. (*Bull. de la Soc. de Dermat. et de Syphil.*, juillet 1929, t. 36, p. 991).
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. (Paris, Masson, 1937).
- ROMIEU. — Valeur morphologique et rôle physiologique du thymus. (*Marseille méd.*, n° 34, 5 décembre 1932).
- SOLI (Ugo). — Modifications du développement des os chez les animaux privés de thymus. (*Arch. Ital. de Biol.*, 1910, t. 2, p. 217).
- Influenza del timo sul ricambio del calcio nei polli adulti. (*Pathologica*, n° 57, 15 mai 1911).
- VASSAL. — Le thymus. Paris, Le François, 1939).
- WEIL (M.-P.) et GUILLAUMIN (Ch.-O.). — La calcémie (31^e Congrès de Méd., Paris 1930).
- WORMS (G.) et KLOTZ (H.-P.). — Le thymus. (Paris, Masson, 1935).
- ZONDEK (H.). — Perturbations du métabolisme du calcium peut-être d'origine centrale. (*Wiener Klin. Woch.*, 16 octobre 1935, p. 1.292).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
CHAPITRE I. — Historique	19
CHAPITRE II. — Le métabolisme du calcium dans la sclérodermie et l'action du thymus.	21
I. Le métabolisme du calcium dans les états sclérodermiques	21
II. L'action du thymus	23
CHAPITRE III. — Observations	31
CHAPITRE IV. — Résultats obtenus :	63
I. Troubles du métabolisme phospho-calcique dans les cas rapportés	63
II. Action de l'extrait thymique	70
CHAPITRE V. — Mécanisme des faits constatés	75
CONCLUSIONS	78
BIBLIOGRAPHIE	81

